En ligne sur
www.larevuedupraticien.fr

vidéo

audio

images

liens

Physiopathologie et prévention des infections liées aux dispositifs médicaux implantés

David Lebeaux*, **
Jean-Marc Ghigo*
Jean-Christophe Lucet***

Tous les dispositifs médicaux implantés sont concernés par le risque de contamination microbienne et de survenue d'une infection.
La fréquence de cette complication varie d'un type de dispositif à un autre, mais certaines caractéristiques physiopathologiques communes peuvent être décrites.

Ce qui est nouveau

La compréhension des mécanismes impliqués dans la tolérance des biofilms aux antibiotiques s'est améliorée.

Les mesures préventives font désormais l'objet de recommandations internationales et nationales.

Le recours aux dispositifs médicaux implantés a constitué une source majeure de progrès médical dans de nombreux domaines comme la cardiologie (stimulateurs ou valves cardiaques), l'orthopédie et la rhumatologie (prothèses articulaires et matériel d'ostéosynthèse) ou l'oncologie (cathéters de longue durée pour l'administration de chimiothérapie anticancéreuse) [*v.* tableau et fig. 1]. Parallèlement, l'utilisation de ces dispositifs est associée à la survenue d'infections ayant comme caractéristiques communes d'être difficiles à traiter et de survenir chez des patients ayant, en règle générale, des comorbidités.[1, 2]

Depuis plus de 15 ans, de nombreuses études cliniques ont tenté de préciser les modalités thérapeutiques optimales (souvent médico-chirurgicales) de ces complications.[2-7] En parallèle, une approche plus fondamentale a mis en évidence que des communautés microbiennes enrobées par une matrice extracellulaire appelées biofilms étaient trouvées à la surface des dispositifs médicaux implantés, en cas d'infection.[8, 9] Toutes les espèces bactériennes et la plupart des champignons sont capables de former des biofilms. Il est désormais bien documenté que les caractéristiques des micro-organismes au sein du biofilm peuvent influencer l'évolution de l'infection ou expliquer certaines difficultés thérapeutiques. Par exemple, lorsque les bactéries forment un biofilm, leur capacité à survivre malgré les antibiotiques augmente et une partie d'entre elles peuvent survivre à des concentrations médicamenteuses atteignant 100 ou 1 000 fois la concentration minimale inhibitrice.[10] L'autre avantage majeur

* Institut Pasteur, unité de génétique des biofilms, département de microbiologie, 75015 Paris, France.
** Université Paris-Descartes, Sorbonne-Paris-Cité, AP-HP, hôpital Necker-Enfants malades, centre d'infectiologie Necker-Pasteur et Institut Imagine, 75015 Paris, France.
*** UHLIN, hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP ; IAME, UMR 1137, université Paris-Diderot, Sorbonne-Paris-Cité, F-75018 Paris, France.
david.lebeaux@yahoo.fr
david.lebeaux@nck.aphp.fr
jean-christophe.lucet@bch.aphp.fr

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

fourni par ce mode de vie et de permettre d'échapper au système immunitaire.[11, 12]

Une fois établi, le « biofilm » contribue aux difficultés thérapeutiques rencontrées en cas d'infection liée aux dispositifs médicaux implantés. Les mesures préventives sont donc fondamentales afin de réduire le risque de contamination microbienne et de formation d'un biofilm.

Contamination des dispositifs implantés

La contamination peut survenir lors de la pose du matériel, dans les suites immédiates ou plusieurs mois ou années après l'implantation. Le risque zéro n'existe pas dès lors qu'un patient est porteur d'un dispositif médical implanté.

La contamination survenant lors de l'insertion du matériel correspond à une infection du site opératoire. Toute contamination ne mène pas forcément à la colonisation du dispositif. En effet, après implantation, une course de vitesse s'engage entre la capacité du micro-organisme à adhérer à la surface du matériel et l'intervention du système immunitaire de l'hôte au site opératoire, puis l'intégration du matériel par les tissus du patient.[13] Les micro-organismes associés à ces contaminations précoces proviennent en grande partie de la flore cutanée du patient du fait d'un défaut d'asepsie. Les signes cliniques relatifs à l'infection surviennent dans les jours ou les semaines, voire les mois ou années qui suivent l'intervention, en fonction du micro-organisme responsable.

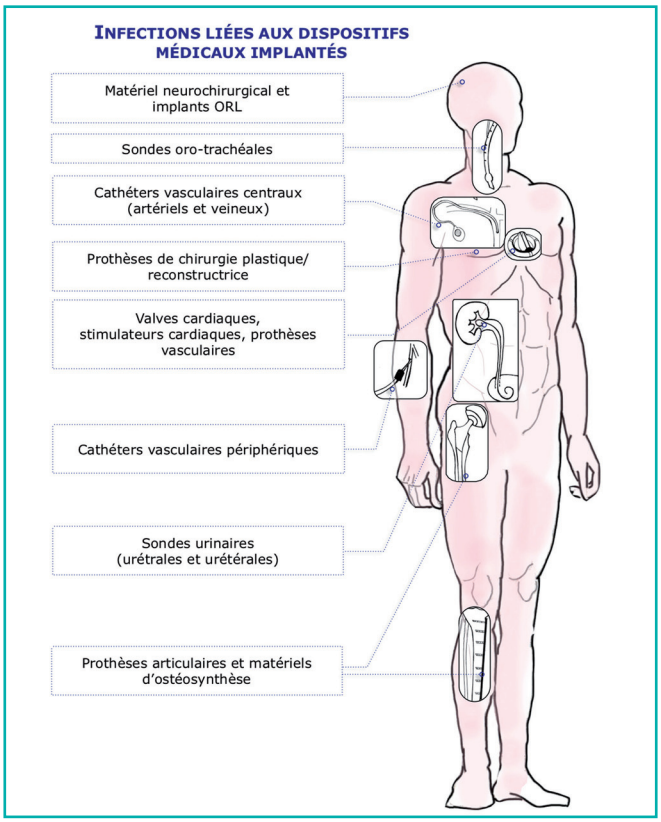

FIGURE 1 **Principaux dispositifs médicaux implantés.** Figure adaptée de la réf. 20.

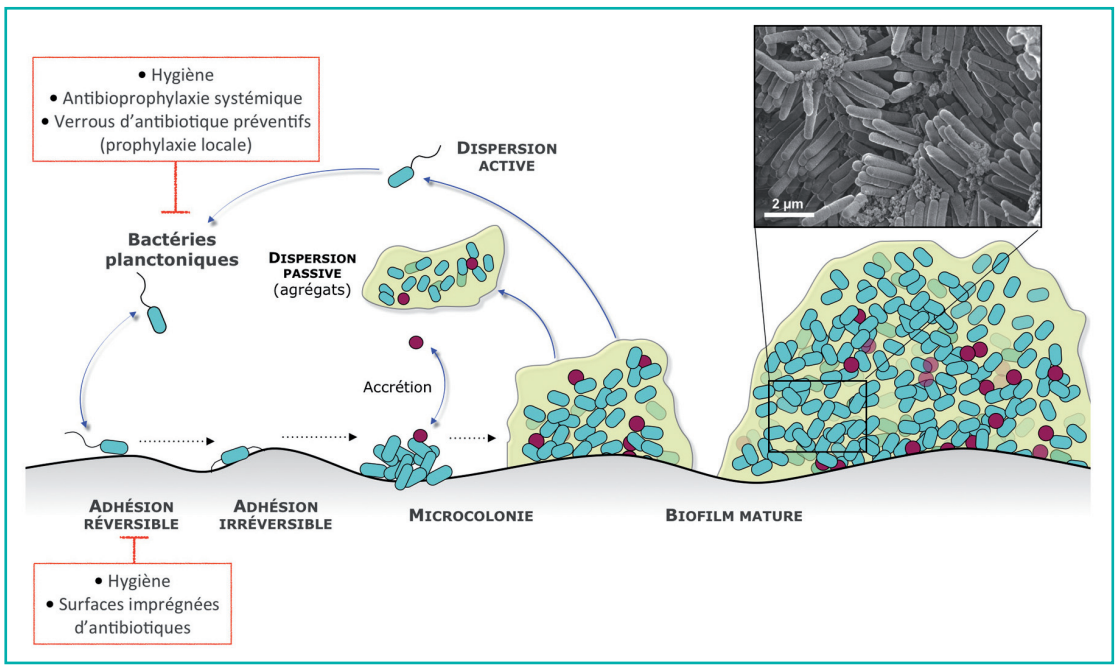

FIGURE 2

Principales étapes du développement d'un biofilm et mesures préventives correspondantes. Les mesures préventives sont encadrées en rouge. Les verrous d'antibiotiques préventifs doivent être réservés à certains patients (*v.* p. 626). L'accrétion correspond à la possibilité qu'ont d'autres espèces microbiennes de rejoindre une microcolonie. Ce phénomène explique l'existence de biofilms composés de plusieurs espèces microbiennes (polymicrobiens ou multi-espèces). Figure adaptée de la réf. 20.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Un deuxième scénario correspond à une contamination après l'implantation du matériel. En effet, certains dispositifs sont en contact avec la surface cutanée ou muqueuse du patient. Dans ce cas, la contamination peut survenir à n'importe quel moment de l'utilisation du dispositif. Les exemples classiques de cette situation correspondent aux cathéters vasculaires et aux sondes urinaires.

Enfin, que le matériel soit totalement implanté ou en contact permanent avec l'extérieur, une contamination peut survenir par voie hématogène, à l'occasion d'une bactériémie d'une autre origine.

Principales étapes de la formation du biofilm

Quelles que soient la source et la chronologie de la contamination du dispositif implanté par un micro-organisme, différentes étapes de la formation d'un biofilm peuvent être détaillées (fig. 2) :
– dans un premier temps, le micro-organisme adhère à la surface du dispositif. Cette adhérence dépend, d'une part, des carac-

TABLEAU

Nombre des principaux dispositifs implantés tous les ans aux États-Unis et risque infectieux lié à ces dispositifs

	Nombre de dispositifs implantés par an	Incidence ou prévalence de l'infection
Cathéters urinaires	> 30 000 000	5 % par jour de sondage
Cathéters vasculaires	5 000 000	
• Cathéters de longue durée	> 500 000	
Chambres implantables	400 000	0,5/1 000 jours
Cathéters d'hémodialyse	> 250 000	2/1 000 jours
Cathéters tunnellisés	> 100 000	1-2/1 000 jours
• Cathéters de courte durée		
Cathéters périphériques	ND	0,5/1 000 jours
Cathéters veineux centraux	> 4 000 000	1/1 000 jours
Dispositifs orthopédiques		
Matériels d'ostéosynthèse	2 000 000	5 à 10 %
Prothèses articulaires	600 000	1 à 2 %
Implants dentaires	1 000 000	5 à 10 %
Matériel intracardiaque		
Stimulateurs/défibrillateurs	300 000	1 à 2 %
Valves cardiaques mécaniques	85 000	1 à 3 %
Assistance circulatoire	700	Jusqu'à 50 %
Prothèses vasculaires	450 000	1 à 10 %
Implants mammaires	130 000	1 à 2 %
Matériel neurochirurgical		
Dérivation ventriculaire externe	122 000	~10 %
Dérivation ventriculo-péritonéale	18 000	25 %
Stimulateur intracérébral	ND	4 %

Les valeurs en % correspondent à la prévalence de l'infection pour 100 dispositifs implantés. **ND :** non déterminé.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

téristiques physico-chimiques du matériau employé et, d'autre part, de la présence d'appendices macromoléculaires bactériens appelées adhésines.[14] Certains polysaccharides produits par les bactéries peuvent également participer à ces étapes d'adhérence ;[15]
– après avoir adhéré au substrat, les micro-organismes se multiplient et fondent une microcolonie enrobée dans une matrice extracellulaire composée de polysaccharides, d'eau, d'ADN et de protéines. Cette matrice joue un rôle majeur dans la protection des biofilms face aux agressions extérieures, qu'elles soient mécaniques, physiques, chimiques ou cellulaires.[15] La formation des microcolonies puis du biofilm mature peut survenir dans les heures qui suivent la contamination microbienne ;
– au stade de biofilm mature, une dispersion est possible, soit de manière passive, liée aux flux (sanguin, par exemple) autour du biofilm, soit de manière active (fig. 2).
Un élément majeur entrant dans la définition d'un biofilm est l'expression de caractéristiques spécifiques, en comparaison avec les bactéries dites planctoniques, c'est-à-dire en croissance en milieu liquide. La caractéristique ayant le plus de conséquences dans le cadre des complications médicales est la capacité des biofilms à survivre aux antibiotiques et au système immunitaire.

Tolérance des biofilms aux antibiotiques et au système immunitaire

Les bactéries du biofilm ont une capacité accrue à survivre en présence de fortes concentrations d'antibiotiques.[10] Cette caractéristique, appelée tolérance, explique une partie des difficultés thérapeutiques rencontrées au cours du traitement des infections liées aux dispositifs médicaux implantés. En l'absence d'ablation du matériel colonisé par un biofilm, le succès thérapeutique est conditionné par une approche multimodale : antibiothérapie prolongée et à forte dose, et prise en charge chirurgicale (prothèse articulaire par exemple) ou traitement local (cathéter vasculaire de longue durée par exemple).
Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la tolérance des biofilms aux antimicrobiens (fig. 3) :
– la matrice extracellulaire ralentirait la diffusion – et donc l'efficacité – de certains antibiotiques ;[16]
– les bactéries des couches profondes des biofilms sont en situation de carence nutritionnelle conduisant à un ralentissement du métabolisme et de la multiplication microbienne qui réduirait l'action de certains antibiotiques, inactifs contre les bactéries ne se multipliant pas ;[10]
– certaines bactéries sont capables, lorsqu'elles forment un biofilm, d'exprimer des gènes responsables de mécanismes de résistance, comme des pompes d'efflux, capables de rejeter les antibiotiques à l'extérieur de la bactérie.[17] Il a aussi été démontré que lorsque la bactérie *Pseudomonas æruginosa* forme un biofilm, elle produit des molécules qui s'accumulent entre sa membrane interne et sa membrane externe (glucanes périplasmiques),[18] et entravent l'entrée de certains antibiotiques à l'intérieur de la bactérie ;
– enfin, la présence d'une sous-population de bactéries en état de dormance, appelées bactéries persistantes, insensibles à l'action des antibiotiques, explique une grande partie de la tolérance des biofilms aux antibiotiques.[10] À l'abri au sein de la

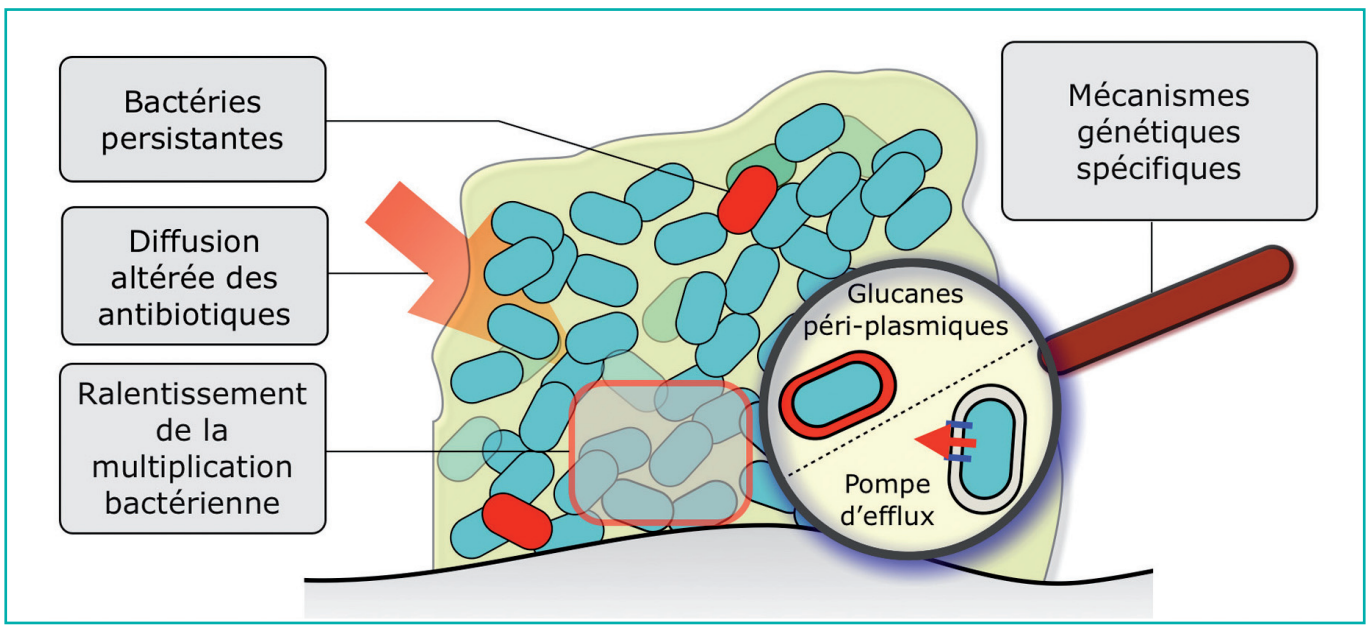

FIGURE 3 **Principaux mécanismes impliqués dans la tolérance des biofilms aux antimicrobiens.**
Figure reproduite à partir de la réf. 21, avec l'autorisation des auteurs et de l'éditeur.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

POUR LA PRATIQUE

- Tous les dispositifs médicaux exposent les patients au risque de colonisation microbienne, puis à la survenue d'une infection.
- Le risque infectieux zéro n'existe pas pour un patient porteur d'un dispositif médical implanté.
- Lors de ces infections, des biofilms sont présents à la surface du dispositif. Les bactéries au sein du biofilm sont capables de survivre en présence de fortes concentrations d'antibiotiques et d'échapper en partie au système immunitaire.
- La mesure préventive la plus efficace est la réduction de l'indication et de la durée de présence du dispositif implanté.
- Des protocoles d'asepsie, d'hygiène et de manipulation des dispositifs doivent être disponibles pour encadrer les soins.

matrice extracellulaire, les bactéries persistantes sont protégées du système immunitaire et peuvent causer une récidive de l'infection en cas d'arrêt trop précoce de l'antibiothérapie.

Ainsi, une fois qu'un biofilm s'est formé à la surface d'un dispositif médical, le traitement est rendu complexe par sa capacité accrue à survivre aux antibiotiques. Par ailleurs, l'avantage conféré par le mode de vie « biofilm » s'exprime également face au système immunitaire de l'hôte. Par exemple, lorsque les polynucléaires neutrophiles entrent en contact avec un biofilm formé par *P. æruginosa*, ils s'immobilisent, et leur capacité à détruire les bactéries est réduite.[11] Enfin, la formation de biofilms peut favoriser la survenue d'autres complications, comme les thromboses liées aux cathéters vasculaires.

Comment prévenir les infections liées aux dispositifs médicaux ?

Les mesures préventives sont évidemment spécifiques de chaque type de dispositif et de chaque site anatomique. Elles sont détaillées dans chacun des chapitres de cette monographie. Néanmoins, les principaux types de mesures préventives sont communs et peuvent être appliqués avant, pendant et après l'implantation du dispositif médical.

Avant la pose

La meilleure mesure préventive est de ne pas recourir au dispositif implanté. L'indication doit donc être discutée avec le médecin spécialiste, en examinant la balance bénéfices-risques et après avoir informé le patient du risque de complication infectieuse. Idéalement, le dispositif est implanté hors de tout contexte d'urgence afin de réduire le risque de contamination périopératoire.

Durant la pose

La meilleure stratégie pour lutter contre les biofilms vise à prévenir la première étape de leur formation, c'est-à-dire la survenue de la contamination microbienne. L'implantation d'un dispositif médical doit donc être réalisée par une équipe entraînée, qu'il s'agisse du versant anesthésique, chirurgical ou médical. La majorité des dispositifs médicaux sont implantés au bloc opératoire, dans une salle à empoussièrement maîtrisé et dans des conditions d'asepsie chirurgicale. Les exceptions sont les sondes urétrales, les cathéters vasculaires de courte durée et les sondes d'intubation orotrachéales, généralement insérés au lit du patient.

Les mesures d'asepsie cutanée sont fondamentales et reposent sur la préparation cutanée en plusieurs temps : détersion, rinçage, séchage et application d'un antiseptique. Le choix de l'antiseptique utilisé est fondamental : un antiseptique alcoolique majeur doit être favorisé (chlorhexidine alcoolique ou polyvidone iodée alcoolique).

L'antibioprophylaxie administrée par voie systémique (intraveineuse le plus souvent) doit être de courte durée (< 24 heures) et souvent limitée à une seule injection avant ou pendant l'incision. Pour certains dispositifs, comme les cathéters vasculaires ou les sondes urétrales, l'antibioprophylaxie systémique n'a pas fait la preuve de son utilité pour réduire le risque infectieux (*v.* les chapitres spécifiques). Dans certains cas particuliers, une décontamination du portage nasal de *S. aureus* peut réduire le risque d'infection précoce, comme après certaines chirurgies cardiaques.

Enfin, le recours à un matériel imprégné d'antibiotique permet, dans certaines situations, de réduire le risque de contamination microbienne et de survenue d'infection. La limite de cette approche est la durée limitée de libération d'antibiotique localement.[19]

Après la pose

Dans les suites opératoires immédiates, la qualité des soins infirmiers et de la surveillance est fondamentale pour prévenir et détecter une infection précocement. Les soins de cicatrice doivent être décrits dans des protocoles détaillant la marche à suivre, le type d'antiseptique à employer et les situations imposant le recours à un avis médical urgent. Les drains et sondes utilisés en contexte opératoire doivent être retirés le plus tôt possible.

Dans ce contexte, la formation de tous les personnels soignants mais également des patients est fondamentale.

Pour les dispositifs avec extériorisation, la manipulation doit être la moins fréquente possible et, là encore, encadrée par des protocoles infirmiers.

Enfin, l'ablation du dispositif doit être envisagée dès que possible afin de réduire au minimum la durée durant laquelle le patient est exposé au risque infectieux. Ce cas est caricatural pour les cathéters vasculaires ou urinaires.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Conclusion

Les infections liées aux dispositifs médicaux peuvent être considérées comme une conséquence du progrès médical dans la mesure où elles n'existaient pas avant l'introduction de ces mesures thérapeutiques. L'existence de ces complications n'obère pas le bénéfice clinique qu'ils apportent mais impose que tout soit mis en œuvre pour les prévenir et que patients, médecins traitants et infirmières de ville soient informés de leur existence et des moyens disponibles pour les prévenir. Bien qu'une intense recherche fondamentale soit en cours pour améliorer l'arsenal des mesures préventives, le trépied associant réduction de l'indication et de la durée des dispositifs-asepsie et hygiène-formation du patient et du personnel soignant reste le pivot de la prévention. •

D. Lebeaux a bénéficié d'une bourse doctorale du fonds AXA pour la recherche et a été orateur rémunéré par MSD France au cours des Journées de formation en infectiologie et hématologie en juin 2013. J.-M. Ghigo et J.-C. Lucet déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ **Physiopathologie et prévention des infections liées aux dispositifs médicaux implantés**

La fréquence du recours aux dispositifs médicaux implantés augmente du fait du bénéfice clinique qu'ils apportent au cours de multiples pathologies. La présence de ces corps étrangers favorise l'adhérence de micro-organismes à leur surface conduisant à une colonisation, la formation de communautés microbiennes enrobées par une matrice extracellulaire appelées biofilms, puis la survenue d'une infection. Dans ce contexte, la capacité des bactéries au sein du biofilm à échapper au système immunitaire ou à survivre en présence de fortes concentrations d'antibiotiques joue un rôle majeur dans le risque d'échec thérapeutique ou de récidive. Les mesures préventives sont donc fondamentales car elles empêchent les étapes initiales de la formation des biofilms.

SUMMARY **Device-related infections: pathophysiology and prevention**

Medical progress led to an increase in the number of indications for indwelling devices. However, colonization of implanted devices by pathogenic microorganisms also increases risks of formation of microbial communities surrounded by an extracellular matrix called biofilms. Biofilms are able to survive in the presence of high concentrations of antimicrobials, therefore leading to treatment difficulties and exposing patients to the risk of infection recurrence. Because of these features, preventive measures reducing the risk of microbial contamination are cornerstone for the management of any patient carrying an indwelling device.

RÉFÉRENCES

1. **Lebeaux D, Fernandez-Hidalgo N, Chauhan A, et al.** Management of infections related to totally implantable venous access ports: challenges and perspectives. Lancet Infect Dis 2014;14:146-59.
2. **Zimmerli W.** Infection and musculoskeletal conditions: Prosthetic-joint-associated infections. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:1045-63.
3. **Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al.** Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010;121:458-77.
4. **Habib G, Hoen B, Tornos P, et al.** Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J 2009;30:2369-413.
5. **Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al.** Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49:1-45.
6. **Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, Stas M, Peetermans WE.** Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. J Antimicrob Chemother 2005;55:90-4.
7. **Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE.** Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA 1998;279:1537-41.
8. **Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP.** Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 1999;284:1318-22.
9. **Marrie TJ, Nelligan J, Costerton JW.** A scanning and transmission electron microscopic study of an infected endocardial pacemaker lead. Circulation 1982;66:1339-41.
10. **Lewis K.** Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. Curr Top Microbiol Immunol 2008;322:107-31.
11. **Jesaitis AJ, Franklin MJ, Berglund D, et al.** Compromised host defense on *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: characterization of neutrophil and biofilm interactions. J Immunol 2003;171:4329-39.
12. **Leid JG, Shirtliff ME, Costerton JW, Stoodley P.** Human leukocytes adhere to, penetrate, and respond to Staphylococcus aureus biofilms. Infect Immun 2002;70:6339-45.
13. **Gristina AG.** Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. Science 1987;237:1588-95.
14. **Korea CG, Ghigo JM, Beloin C.** The sweet connection: Solving the riddle of multiple sugar-binding fimbrial adhesins in Escherichia coli: Multiple E. coli fimbriae form a versatile arsenal of sugar-binding lectins potentially involved in surface-colonisation and tissue tropism. Bioessays 2011;33:300-11.
15. **Flemming HC, Wingender J.** The biofilm matrix. Nat Rev Microbiol 2010;8:623-33.
16. **Stewart PS.** Diffusion in biofilms. J Bacteriol 2003;185:1485-91.
17. **Davies D.** Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. Nat Rev Drug Discov 2003;2:114-22.
18. **Mah TF, Pitts B, Pellock B, Walker GC, Stewart PS, O'Toole GA.** A genetic basis for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm antibiotic resistance. Nature 2003;426:306-10.
19. **Hetrick EM, Schoenfisch MH.** Reducing implant-related infections: active release strategies. Chem Soc Rev 2006;35:780-9.
20. **Lebeaux D, Ghigo JM.** Infections associées aux biofilms: quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale? Med Sci (Paris) 2012;28:727-39.
21. **Lebeaux D, Ghigo JM.** Les biofilms : des adversaires intraitables? Biofutur 2013;32:34-9.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN